Deutscher Bundestag **Drucksache 14/5705**

14. Wahlperiode 28. 03. 2001

Antwort

der Bundesregierung

auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Annette Widmann-Mauz, Eva-Maria Kors, Dr. Sabine Bergmann-Pohl, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der CDU/CSU
– Drucksache 14/5496 –

Mögliches Krebsrisiko durch Hormonersatzbehandlung

Die Menge der verordneten östrogenhaltigen Präparate für Frauen ab 40 Jahren hat sich in Deutschland in den letzten fünfzehn Jahren mehr als verzehnfacht. Mehr als 4,5 Millionen Frauen nahmen 1998 derartige Arzneimittel ein. Unzweifelhaft positiv zu verzeichnen ist, dass östrogenhaltige Präparate gegen klimakterische Beschwerden helfen. Eine neue Studie des Bremer Instituts für Präventionsforschung und Sozialmedizin und des Wissenschaftlichen Instituts der AOK vom Dezember 2000 weist demgegenüber auf das mit der Einnahme von östrogenhaltigen Präparaten verbundene steigende Risiko für das Auftreten von Brust- und Gebärmutterkrebserkrankungen hin.

1. Ist der Bundesregierung diese Studie bekannt, und wenn ja, wie beurteilt die Bundesregierung diese Studie und welche Konsequenzen zieht sie im Hinblick auf gesetzgeberischen Handlungsbedarf?

Der Bundesregierung ist die Studie des Bremer Instituts für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS) und des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) bekannt.

Ihr Gegenstand ist im Wesentlichen eine Befragung von Frauen zur Praxis der Hormonersatzbehandlung, also der Indikationsstellung, der Präparateauswahl, der Dauer der Behandlung und der den Patientinnen bei der Verordnung gegebenen Information. Zusätzlich wurde der GKV-Arzneimittelindex hinsichtlich der Verordnungshäufigkeit von Östrogenen in der Menopause genutzt. Die Ergebnisse wurden dann von den Autoren im Licht der bereits vorliegenden wissenschaftlichen Literatur zum Risiko einer Brustkrebsentwicklung bei Frauen unter einer Hormonersatzbehandlung in Deutschland analysiert und bewertet.

Im Hinblick auf die relativ begrenzte Datenbasis der Studie, die unten dargestellte geringe Rücklaufquote der Befragung und die verwendeten unterschiedlichen Datenquellen bestehen in Bezug auf die Validität der hochgerech-

Die Antwort wurde namens der Bundesregierung mit Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit vom 23. März 2001 übermittelt.

Die Drucksache enthält zusätzlich – in kleinerer Schrifttype – den Fragetext.

neten Ergebnisse zum Krebsrisiko von Frauen in Deutschland unter einer Hormonersatzbehandlung Vorbehalte. Nicht zuletzt deshalb halten die Studienautoren selbst die Durchführung einer repräsentativen bundesweiten Erhebung (Arzneimittelgebrauchsstudie) für angezeigt.

Gesetzgeberischer Handlungsbedarf besteht in diesem Zusammenhang nicht.

2. Wie lange beträgt nach Kenntnis der Bundesregierung die durchschnittliche Behandlung von Frauen in Deutschland mit Hormonersatzpräparaten?

In der BIPS/AOK-Studie werden Daten aus einer Befragung von je 10 000 AOK-versicherten Frauen im Alter zwischen 40 und 75 Jahren in Hessen und Sachsen-Anhalt zur Anwendungsdauer von Arzneimitteln in der Hormonersatzbehandlung präsentiert; die Rücklaufquote lag bei 12,5 % bzw. 13,4 %. Danach nahmen in Hessen 36,4 % der Antwortenden und in Sachsen-Anhalt 30,1 % der Antwortenden solche Arzneimittel länger als fünf Jahre ein. Die restlichen Hormonanwenderinnen nahmen entsprechende Arzneimittel unterschiedlich lang, aber höchstens seit fünf Jahren ein. Der Bundesregierung liegen darüber hinaus aus Deutschland keine detaillierten Zahlen über die Dauer der Anwendung jenseits eines Zeitraumes von fünf Jahren vor.

3. Liegen der Bundesregierung Erkenntnisse darüber vor, in welchen und in wie vielen Fällen über die Wechseljahre hinaus die Einnahme der Präparate für notwendig gehalten wird und welche Risiken für die Gesundheit der Frauen damit verbunden sind?

Eine Hormonersatzbehandlung über die Wechseljahre hinaus findet in den Fällen statt, in denen nach ärztlichem Urteil und Entscheidung eine Hormonersatzbehandlung zur Osteoporoseprophylaxe vorgenommen werden soll. Bisher vorliegende Studienergebnisse zeigen, dass erst eine Hormonersatzbehandlung über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren signifikant die Häufigkeit von Knochenbrüchen senkt.

Die mit einer Hormonersatzbehandlung für die Frauen verbundenen gesundheitlichen Risiken, vor allem die unerwünschten Wirkungen, die in engem zeitlichen Zusammenhang auftreten können, sind in den Produktinformationen der entsprechenden Präparate aufgeführt. Die am schwersten wiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind tiefe venöse Thrombosen, die u. U. zu tödlichen Lungenembolien führen können, möglicherweise (s. hierzu auch Antwort zu Frage 7) Brustkrebs und – bei unsachgemäßer Verordnung (Östrogen-Monopräparate bei Frauen mit Uterus) – Gebärmutterkrebs.

4. Sind der Bundesregierung Studien bekannt, die eine Langzeiteinnahme von Hormonersatzpräparaten untersuchen, und welche Ergebnisse haben diese Studien?

Zur Langzeitanwendung von Arzneimitteln zur Hormonersatzbehandlung ist eine große Anzahl voneinander unabhängiger Studien mit sowohl gleichen wie auch unterschiedlichen Fragestellungen durchgeführt und veröffentlicht worden. Ihre Ergebnisse liefern folglich Erkenntnisse zu unterschiedlichen Aspekten der Hormonersatzbehandlung. Es sind Langzeitstudien sowohl zum Nutzen wie auch zu möglichen Risiken einer Hormonersatzbehandlung durchgeführt worden.

Der Bundesregierung sind diese Studien zur Langzeitanwendung einer Hormonersatzbehandlung, überwiegend aus dem Ausland, bekannt. Deren Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei Frauen, die jahrelang unter einer Hormonersatzbehandlung standen und noch stehen, in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer häufiger Brustkrebs gefunden wird, wobei durch diese Studien nicht geklärt ist, inwieweit dieses auf einem Arzneimitteleffekt oder auf einer besseren Diagnostik mit erhöhter Aufdeckungsrate im Rahmen der Studien beruht (siehe auch Antwort zu Frage 7). Die Studien haben auch gezeigt, dass die diagnostizierten Karzinome, bei mit solchen Hormonpräparaten behandelten Frauen, meistens noch nicht so weit fortgeschritten und einer Therapie relativ besser zugänglich waren.

Neuere Arbeiten haben ergeben, dass die höhere Inzidenz an Brustkrebsdiagnosen unter einer Hormonersatzbehandlung nur für schlankere Frauen zutrifft. Einige Studien stellen fest, dass die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle unter einer Hormonersatzbehandlung in der gleichen Größenordnung liegt wie die zusätzliche Anzahl solcher Tumoren bei Frauen, bei denen auf Grund eines frühen Beginns oder eines späten Endes der Monatsblutungen der Lebensabschnitt mit Regelblutungen, der einen erhöhten körpereigenen Östrogenspiegel anzeigt, länger ist. Das bedeutet, dass möglicherweise das Brustkrebsrisiko mit der Gesamtlebenszeit unter einem erhöhten Östrogenspiegel korreliert ist, unabhängig davon, ob die Östrogene im Körper selbst produziert oder – weil der Körper die Produktion eingestellt hat – in Form einer Hormonersatzbehandlung von außen zugeführt werden.

Ältere Langzeitstudien haben ergeben, dass Frauen, denen der Uterus nicht entfernt worden ist, ein erhöhtes Uteruskarzinomrisiko im Zusammenhang mit einer längeren Einnahme reiner Östrogen-Präparate aufwiesen.

Wiederum andere Studien, die aber großenteils weniger lange Lebensabschnitte bei Frauen betreffen, haben von einem erhöhten Thromboserisiko berichtet.

5. Hat die Bundesregierung Kenntnis von „evidenced-based-medicine“-Untersuchungen in Deutschland, die belegen, dass durch die Hormonbehandlung das Risiko der Krankheiten wie Herzinfarkt und Osteoporose deutlich gesenkt wird?

Für eine Senkung des Herzinfarkt-Risikos durch eine Hormonersatzbehandlung liegen der Bundesregierung keine validen Daten vor. Für eine Senkung des Osteoporose-Risikos gibt es Evidenz, die ihren Niederschlag auch in entsprechenden Zulassungen für Arzneimittel mit dieser Indikation gefunden hat.

6. Wurden nach Kenntnis der Bundesregierung bereits Studien durchgeführt, die untersuchen, in wie vielen Fällen Frauen infolge der Einnahme dieser Arzneimittel an Brustkrebs bzw. Gebärmutterkrebs erkrankt sind?

Siehe Antworten auf die Fragen 4 und 7.

7. Mit wie vielen Brust- und Gebärmutterkrebsfällen zusätzlich muss nach Einschätzung der Bundesregierung durch die Einnahme von Hormonersatzpräparaten in Deutschland jährlich gerechnet werden?

Die Bundesregierung geht davon aus, dass die Angaben aus der großen „Collaborative Study“ (*„Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer“;* Collaborative

Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, The Lancet, 1997), einer Übersicht aus 51 epidemiologischen Studien zu Brustkrebs unter einer Hormonersatzbehandlung, nach wie vor valide sind. Danach ist unter 1 000 Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, wenn sie keiner Hormonersatzbehandlung unterzogen werden, in 45 Fällen mit einer Brustkrebsdiagnose zu rechnen. Bei Frauen, die in diesem Lebensabschnitt fünf Jahre lang eine Hormonersatzbehandlung angewandt haben, beträgt der Wert 47, nach 10 Jahren Hormonersatzbehandlung 51 und nach 15 Jahren 57. Für Frauen, bei denen die Hormonersatzbehandlung schon mindestens fünf Jahre zurückliegt, gilt wieder der (erstgenannte) Wert für Nicht-Anwenderinnen einer Hormonersatzbehandlung.

In diesem Zusammenhang ist nochmals auf die Anmerkung in der Antwort zu Frage 4 hinzuweisen, wonach das häufigere Entdecken nicht unbedingt die häufigere Entstehung von Brustkrebs reflektieren muss, sondern zumindest auch die intensivere Betreuung und Überwachung der unter einer Hormonersatzbehandlung stehenden Frauen anzeigen kann. Zuverlässige Daten darüber, wie viele Frauen in Deutschland 5, 10 oder 15 Jahre lang eine Hormonersatzbehandlung erhalten, sind bisher nicht erhoben worden. Daher ist eine fundierte Schätzung der auf Grund von einer Hormonersatzbehandlung ggf. zusätzlich aufgetretenen Brustkrebsfälle nicht möglich.

8. Plant die Bundesregierung eine Verpflichtung für Arzneimittelhersteller, über neue Erkenntnisse und eventuelle Risiken der Hormonbehandlung zu informieren, auch wenn diese im Ausland gewonnen wurden?

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bereits ein Risikobewertungsverfahren (Stufenplanverfahren) zu Arzneimitteln in der Hormonersatzbehandlung eingeleitet mit dem Ziel, für diese Arzneimittel einheitliche und dem heutigen Kenntnisstand entsprechende Informationen über das mögliche Brustkrebsrisiko anzuordnen. Dabei sollen Informationen über Befunde, wie in der Antwort zu Frage 7 dargestellt, in den Produktinformationen (Fach- und Gebrauchsinformation) gegeben werden. Außerdem ist vorgesehen, für bestimmte Arzneimittel in der Hormonersatzbehandlung Anwendungsbeschränkungen im Hinblick auf Untergruppen der Frauen vorzusehen. Es zeichnet sich ab, dass zumindest die bereits allgemein übliche Praxis bestätigt wird, keine Kombinationspräparate aus Östrogenen und Gestagenen bei Frauen einzusetzen, bei denen der Uterus entfernt wurde.

Das BfArM hat in diesem Zusammenhang veranlasst, dass unter Einbeziehung internationaler Expertisen auf dem Gebiet der Hormonersatzbehandlung im Rahmen der Pharmacovigilance Working Party des Europäischen Arzneispezialitätenausschusses über das Thema aktuell beraten wird. Dieses ist in den letzten Monaten mehrfach geschehen. Dabei werden die Formulierungen für die Produktinformationen auf der Ebene der EU abgestimmt, so dass die Anwenderinnen in Zukunft in der EU zu möglichen Risiken einer Hormonersatzbehandlung einheitlich informiert werden.

Auch unabhängig von Stufenplanverfahren sind die Arzneimittelhersteller verpflichtet, die Bundesoberbehörde und, über die Produktinformationen, Ärzte und Patientinnen über den aktuellen Stand der Risikoerkenntnisse zu informieren, ganz gleich, ob die Informationsquelle im In- oder im Ausland liegt.

9. Welche epidemiologischen Studien sind der Bundesregierung bekannt, die, unabhängig von einer Förderung durch die pharmazeutische Industrie, den Einfluss von Arzneimitteln auf das Erkrankungsrisiko für relevante Krankheiten exakt abschätzten?

Epidemiologische Studien, die geeignet sind, den Einfluss von Arzneimitteln nicht nur zu einer Hormonersatzbehandlung, sondern, der Frage entsprechend, auch zu allen anderen Arzneimitteln auf das Erkrankungsrisiko für relevante Krankheiten quantitativ abzuschätzen, sind insbesondere Kohortenstudien. Die Studien können sowohl von der Industrie als auch aus anderen Quellen finanziert werden. Die Informationen, die von solchen Studien geliefert werden können, können für eine Nutzen-Risiko-Bewertung geeignet und exakt genug sein.

Die Zahl solcher Studien, unabhängig von solchen zu einer Hormonersatzbehandlung, ist außerordentlich groß. Das BfArM ist zurzeit dabei, im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie in Kooperation mit dem DIMDI eine Liste solcher Studien mit Häufigkeitsangaben zu erarbeiten.

10. Hat die Bundesregierung Kenntnis davon, dass in den USA im Zusammenhang mit der Langzeittherapie mit Hormonersatzpräparaten Daten über die Krebs verursachenden Wirkungen dieser Medikamente erhoben werden, und wenn ja, wie beurteilt sie diese Daten?

Der Bundesregierung ist bekannt, dass in den USA zahlreiche epidemiologische Studien zur Frage der Krebsverursachung von Arzneimitteln im Zusammenhang mit der Hormonersatzbehandlung durchgeführt worden sind und dass weitere durchgeführt werden. Bezüglich der Beurteilung der abgeschlossenen Studien wird auf die Antworten zu den Fragen 4 und 7 verwiesen. Laufende Studien können naturgemäß noch nicht bewertet werden.

11. Beabsichtigt die Bundesregierung eine Stelle mit der Beobachtung und Auswertung der Auswirkungen von Hormonersatzpräparaten auf das Krebsrisiko bei Frauen zu beauftragen und/oder entsprechende epidemiologische Studien, insbesondere mit Blick auf die Langzeittherapien mit Hormonersatzpräparaten, in Auftrag zu geben?

Eine Stelle, die die Risiken von Präparaten zur Hormonersatzbehandlung beurteilt hat und beurteilt, ist das BfArM.

So hat das BfArM bzw. das ehemalige Bundesgesundheitsamt in einem Stufenplanverfahren in den Jahren 1992/1993 dem Risiko des Uteruskarzinoms unter einer Hormonersatzbehandlung (s. auch Antwort zu Frage 4) Rechnung getragen. Die gegenwärtig durchgeführten Risikobewertungsverfahren zu Arzneimitteln zur Hormonersatzbehandlung sind in der Antwort zu Frage 8 benannt.

Darüber hinaus sind epidemiologische Studien zur Langzeittherapie mit Hormonersatzpräparaten grundsätzlich wünschenswert. Über eine eventuelle Finanzierung wird im Rahmen der Prioritätensetzung zu den Fördermöglichkeiten des Bundes zu befinden sein.

12. Welche arzneimittelrechtlichen Konsequenzen ergeben sich nach Meinung der Bundesregierung aus den vorliegenden Studien zu der Langzeittherapie mit Hormonersatzpräparaten?

Siehe Antworten auf die Fragen 8 und 11.

13. Können dieselben positiven Ergebnisse erzielt werden, wenn statt der Hormonersatzmittel „pflanzliche Östrogene“, so genannte Phytoöstrogene, eingesetzt werden?

Kontrollierte klinische Prüfungen zum Vergleich zwischen klassischen für die Hormonersatzbehandlung eingesetzten Östrogenen bzw. Östrogenen/Gestagenen einerseits und so genannten Phytoöstrogenen andererseits sind nach Kenntnis der Bundesregierung bisher nicht durchgeführt worden. Ergebnisse aus solcherart vergleichenden Studien sind jedoch notwendig, um Aussagen zur Äquivalenz beider Behandlungen machen zu können.

14. Gibt es Erkenntnisse darüber, ob ein erhöhtes Krebsrisiko besteht für Frauen, die berufstätig mit Hormonersatzpräparaten umgehen müssen, z. B. in Forschung und Behandlung?

Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass – selbst wenn eine gesundheitsschädliche Exposition von Beschäftigten, die Hormonersatzpräparate herstellen bzw. verabreichen, angenommen würde – die von diesen Personen „erlittenen“ Dosen an möglichen Gefahr-/Schadstoffen im erheblichen Maße unterhalb der Dosen liegen, die Patientinnen im Rahmen einer Therapie verabreicht werden. Es liegen derzeit keine Informationen darüber vor, ob es neue Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft im Sinne des § 9 Abs. 2 SGB VII gibt, wonach (verschiedene) Krebs(arten) insbesondere bei Beschäftigten im Herstellungsprozess bzw. im Gesundheitsdienst durch Exposition gegenüber Hormonersatzpräparaten beruflich verursacht werden können.

In der Hormonersatztherapie liegen die Medikamente ganz überwiegend als Tabletten oder Dragees bzw. als so genannte Fertigspritzen vor. Von diesen Zubereitungen gehen bei bestimmungsgemäßem Umgang keine Gefahren für das ärztliche und pflegerische Personal aus. Es gibt aber auch hormonhaltige Salben und Gele. Diese in der Therapie eher seltene Verabreichungsform dürfte ebenfalls bei bestimmungsgemäßem Gebrauch (Tragen von Schutzhandschuhen bei der Applikation) zu keinem erhöhten Risiko führen. Für die klinische Forschung ist das Risiko identisch einzuschätzen.

15. Werden für diesen Personenkreis entsprechende Sicherheitsauflagen erteilt und Weiterbildungsangebote gemacht?

Beim Umgang mit Hormonersatzstoffen gilt grundsätzlich die Gefahrstoffverordnung (GefStoffV). Welche Vorschriften des fünften bzw. sechsten Abschnittes GefStoffV konkret angewendet werden müssen, hängt jeweils von den Stoffeigenschaften ab. Hier kommt den Ermittlungspflichten des Arbeitgebers nach § 16 GefStoffV besondere Bedeutung zu.

Vom Bundesverband der Unfallkassen der öffentlichen Hand und seinen Mitgliedern werden keine Sicherheitsauflagen gemacht und auch keine einschlägigen Seminare für die Beschäftigten/Versicherten durchgeführt. Inwieweit von anderen Institutionen entsprechende Weiterbildungsangebote bestehen, ist der Bundesregierung nicht näher bekannt.

Der Umgang mit so genannten CMR-Arzneistoffen (C = cancerogen, M = mutagen, R = reproduktionstoxisch), unter den auch die Anwendungsgruppe der Hormone und Hormonersatzstoffe fallen, ist im Gesundheitswesen seit langem üblich. In der seit 1982 von der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) in Kraft gesetzten Unfallverhütungsvorschrift VBG 103 „Gesundheitsdienst“ (heute BGVC8) wird der Sachverhalt in § 17 „Arzneimittel und Hilfsstoffe der Medizin“ geregelt. Dort heißt es: „Der Unter-

nehmer hat dafür zu sorgen, dass gesundheitsschädigende Einwirkungen von Arzneimitteln, Hilfsstoffen der Medizin und Desinfektionsmitteln auf die Beschäftigten verhindert werden.“ In der dazugehörigen Durchführungsanweisung werden dann weitere Erläuterungen zur Umsetzung dieser Forderung gegeben.

Um die Beschäftigten beim Umgang mit Arzneimitteln vor dem Risiko einer Krebs erzeugenden Wirkung zu schützen, sind in den Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung Maßnahmen zu treffen. Die Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 525) geben den Stand der sicherheitstechnischen, arbeitsmedizinischen, hygienischen sowie arbeitswissenschaftlichen Anforderungen an Gefahrstoffe hinsichtlich Inverkehrbringen und Umgang wieder. Sie werden vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) aufgestellt und von ihm regelmäßig der Entwicklung entsprechend angepasst.

16. Werden evtl. Erkrankungen der Betroffenen als Berufskrankheit anerkannt?

Da sich Krebserkrankungen im Zusammenhang mit dem Umgang mit Hormonersatzpräparaten nicht unter die Liste der Berufskrankheiten nach § 9 Abs. 1 Siebtes Buch Sozialgesetzbuch (SGB VII) in Verbindung mit der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) subsumieren lassen, käme lediglich eine Anerkennung „wie ein Versicherungsfall“ im Sinne des § 9 Abs. 2 SGB VII in Betracht. Danach wäre eine Entschädigung dieser Krankheiten möglich, sofern die entsprechenden Voraussetzungen vorliegen. Insoweit wird auf die Antwort zu Frage 14 verwiesen.

Nach der bei den Unfallversicherungsträgern der öffentlichen Hand geführten Dokumentation der Entschädigungsansprüche nach § 9 Abs. 2 SGB VII/§ 551 Abs. 2 RVO ist bisher kein entsprechender Fall gemeldet bzw. anerkannt worden.

Gesamtherstellung: H. Heenemann GmbH & Co., Buch- und Offsetdruckerei, Bessemerstraße 83–91, 12103 Berlin
Vertrieb: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 13 20, 53003 Bonn, Telefon (02 28) 3 82 08 40, Telefax (02 28) 3 82 08 44
ISSN 0722-8333